



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ÉVERTON CHAVES CORREIA FILHO
MARJORIE THOMAZ MOREIRA

**PERFIL DOS MARCADORES LABORATORIAIS DE PACIENTES ADMITIDOS COM
INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM HOSPITAL DO DISTRITO FEDERAL E SUA
IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA (CONTINUAÇÃO DE UMA LINHA DE PESQUISA).**

BRASÍLIA

2023



ÉVERTON CHAVES CORREIA FILHO

MARJORIE THOMAZ MOREIRA

**PERFIL DOS MARCADORES LABORATORIAIS DE PACIENTES ADMITIDOS COM
INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM HOSPITAL DO DISTRITO FEDERAL E SUA
IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA (CONTINUAÇÃO DE UMA LINHA DE PESQUISA).**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
Pesquisa.

Orientação: Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA

2023

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pelo dom da vida e por nos dar força, persistência e sabedoria, para todas as situações difíceis que enfrentamos no dia a dia.

Agradecemos aos familiares pelo apoio e amor incondicional, sempre estiveram lado-a-lado em todos os momentos, em todas as alegrias e tristezas.

Agradecemos a Professora Mestre Fabíola dos Santos Castro, por ser sempre uma pessoa solícita e empática. Por toda sua dedicação, interesse e orientação para guiar no trabalho e também na vida.

Agradecemos a instituição UniCEUB e todos os funcionários atuantes na iniciação científica, por orientar, e poder proporcionar a oportunidade de desenvolvermos um trabalho acadêmico que tem contribuído na evolução da vida estudantil, pessoal e profissional.

Agradecemos a todos os profissionais da terapia intensiva do Hospital Santa Luzia, Rede D'Or em Brasília, pela paciência, benevolência e compreensão e principalmente auxiliar no processo da coleta de dados, e acompanhar o desenvolvimento do trabalho

RESUMO

O coronavírus-19 é causado pelo vírus SARS-CoV-2. É uma infecção respiratória, transmitida por gotículas respiratórias. Ao infectar as vias aéreas pode induzir desde infecção leve das vias aéreas superiores à síndrome respiratória aguda grave. Ainda não está totalmente esclarecido se os desfechos graves estão relacionados à infecção viral, à resposta imunológica, às doenças subjacentes ou a uma combinação de outras variáveis. Portanto, o objetivo foi obter evidências a respeito dos fatores prognósticos de mortalidade em pacientes admitidos em UTI devido ao SARS-CoV-2. Estudo observacional e transversal, com coorte retrospectiva de pacientes com COVID-19. Foram coletadas informações epidemiológicas, e clínico-laboratoriais por meio de um formulário semiestruturado, de pacientes com sintomas respiratórios e teste Rt-PCR para infecção. Os dados foram tabulados em software Microsoft Excel®. Análise estatística realizada em pacote estatístico para ciências sociais, para verificar os fatores associados ao desfecho clínico, o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC). Adotou-se ($P < 0,05$) como significância. Participaram do estudo 200, com idade média de 57,7 ($\pm 15,8$ anos). Esses foram divididos de acordo com desfecho clínico, observando uma prevalência de 29,0% com pior desfecho, e 71,0% alta hospitalar. Aqueles que evoluíram para óbito apresentaram idade significativamente maior em relação àqueles com alta ($65,5 \pm 15,0$ vs $54,4 \pm 14,9$) respectivamente. Pacientes com pior desfecho clínico apresentaram maior tempo de internação ($p = 0,022$), com média de 13 dias, maior número de comorbidades ($p = 0,002$), nas quais foram categorizadas por número de eventos, sendo a presença de 2 comorbidades ou mais significativamente estatística. Outra variável relacionada à mortalidade é o tempo de tromboelastografia parcial ativado ($p = 0,027$) em relação àqueles que receberam alta. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os marcadores de atividade inflamatória, ferritina, lactato, d-dímero, plaquetas, fibrinogênio e o tempo de protrombina ($p > 0,05$). A idade avançada (47,4%, $p < 0,001$), necessidade de ventilação mecânica (53,5%, $p < 0,001$), presença de 2 ou mais comorbidades (50,5%, $p < 0,001$), sepse (56,6%, $p < 0,001$), e ter realizado culturas (81,5%; $p = 0,001$) estiveram significativamente associados razão de chance de óbito. Considerando mortalidade, foi significativamente estatística a presença de diabetes mellitus ($p < 0,036$) e doenças renais ($p < 0,002$). A maior parte dos pacientes apresentou resultados negativos para cultura, e ausência de infecção secundária (39,8%). A presença de *Candida albicans* foi a mais expressiva na amostra (11,7%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (11,3%). Não foram observadas associações significativas dos eventos tromboembólicos com o óbito. Maior tempo de internação ($p = 0,018$) e maior valor do D-dímero ($p < 0,001$) foram variáveis que apresentaram relação positiva com presença de eventos tromboembólicos. Os resultados estatísticos obtidos podem ajudar a prever risco de gravidade, mortalidade e a determinar efetivamente os protocolos preventivos e tratamento necessários. Portanto, o prognóstico precoce e o cuidado para paciente com chance de mortalidade elevada são importantes para limitar a progressão da doença e a morte.

Palavras-chave: covid-19; sars-cov-2; sepse.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
	OBJETIVOS.....	12
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
3.	MÉTODO	15
4.	RESULTADOS	16
5.	DISCUSSÃO.....	24
	5.1 Biomarcadores	25
	5.2 Ventilação mecânica.....	26
	5.3 Comorbidades	27
	5.4 Coinfecção/infecção secundária.....	28
	5.5 Eventos trombóticos.....	29
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
	REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus-19 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2, que surgiu pela primeira vez em Wuhan, China, no final de dezembro de 2019, se espalhou com tanta rapidez e eficiência que, em menos de 10 meses, causou mais de 36 milhões de casos e milhões de mortes. As estimativas da OMS, agosto de 2022, relataram 590.659.276 casos confirmados, incluindo 6.440.163 mortes em todo o mundo. (LLAURADÓ,2022; MALEKNIA, 2022; DORJEE, 2020)

A COVID-19 é uma infecção respiratória altamente contagiosa, as células epiteliais pulmonares infectadas secretam um grupo de quimiocinas e citocinas, que desencadeia tempestades de citocinas. Em pacientes graves com COVID-19, o sistema imunológico se manifesta por meio de linfopenia e anormalidades de monócitos e granulócitos. Simultaneamente, os casos graves têm uma resposta inflamatória excessivamente marcada por aumentos acentuados na produção de citocinas e anticorpos. O aumento acentuado das citocinas pode causar a tempestade de citocinas, o que leva a mais inflamação, danos teciduais e, finalmente, falência de órgãos. (QUIN, 2023)

Por sua vez, a resposta trombótica é uma reação simultânea ao SARS-CoV-2. Pacientes graves com COVID-19 demonstram aumento de trombose e atividades de coagulação. Em testes sanguíneos, casos graves de COVID-19 mostram aumento do dímero D, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e fator VIII. Esses fatores contribuem para a formação de embolia pulmonar e trombose venosa profunda, dois dos eventos trombóticos mais frequentemente observados em pacientes graves com COVID-19. (NGUYEN, 2022)

Ao infectar as vias aéreas superiores podem induzir síndromes respiratórias que vão desde infecção leve das vias aéreas superiores até pneumonia grave. Após a infecção, o paciente sofre várias respostas biológicas. (NGUYEN, 2022)

A mortalidade por COVID-19, possui aspectos multifatoriais, e tem sido associada a certas características do hospedeiro, como aumento da idade, sexo masculino, etnia, características socioeconômicas e comorbidades. Atenção especial tem sido dada à determinação de fatores de

risco que predispõem a resultados adversos relacionados à COVID-19, incluindo hospitalização, admissão na UTI e necessidade de suporte ventilatório. (VARDANAS, 2022; LLAURADÓ, 2022)

A doença do coronavírus 2019 tem uma ampla gama de manifestações clínicas, que envolve desde pacientes assintomáticos a reações inflamatórias graves, resultando em falência de órgãos e morte. Ainda não está completamente esclarecido se os desfechos graves da doença estão relacionados à infecção viral, à resposta imunológica do hospedeiro, às doenças subjacentes do hospedeiro ou a uma combinação dessas variáveis. Portanto, este trabalho teve como objetivo obter evidências a respeito dos fatores prognósticos de mortalidade em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva devido ao SARS-CoV-2. (MALEKNIA, 2022)

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Com o aparecimento do novo coronavírus e sua disseminação em níveis alarmantes, a Organização Mundial da Saúde reconheceu a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no final de janeiro de 2020 e, dois meses depois, como uma pandemia. Esta declaração visou alertar os governantes quanto à necessidade de contenção da propagação do vírus e ao desenvolvimento de uma estratégia global com planejamento sanitário para atendimento da população. De fato, a pandemia atingiu limites assustadores com maior concentração na região das Américas e Europa. (OMS, 2020)

A pandemia do SARS-CoV-2 trouxe repercussões inclusive à saúde pública brasileira, gerando medidas emergenciais como a Lei n. 13.979, que regulamentou condutas restritivas de isolamento social. Essas medidas sanitárias, levaram em consideração o contágio que pode ocorrer por meio de contato direto, e gotículas de saliva. Assim, tendo um microrganismo com alta infectividade. Em 20 de março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária do vírus SARS-CoV-2 em todo o Brasil, momento em que a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde alertou o Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas acerca da circulação simultânea de vários vírus respiratórios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma conceituação importante é a distinção entre os termos SARS-CoV-2 e COVID-19. O primeiro, refere-se ao agente etiológico

viral, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. O segundo, à sua consequência, ou seja, a doença COVID-19, do inglês *Coronavirus Disease 2019*.

O espectro clínico das infecções pelo SARS-CoV-2 é bastante amplo, além das repercussões no trato respiratório, a COVID-19 predispõem eventos inflamatórios e tromboembólicos. O processo inflamatório da doença envolve recrutamento de macrófagos e monócitos, ativação de linfócitos T e B e liberação de citocinas inflamatórias. Essa importante descoberta na fisiopatologia da doença foi demonstrada em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. (HUANG et al, 2020).

A detecção do SARS-CoV-2 e o diagnóstico da COVID-19 se baseia em testes laboratoriais. São disponíveis técnicas imunológicas e de detecção molecular. A *polymerase chain reaction* em tempo real (Rt-PCR) é considerada a melhor maneira de confirmação diagnóstica, diferindo dos testes imunológicos, onde é necessário período de formação de anticorpos (resposta imune) para a comprovação da doença aguda (HUANG et al, 2020).

A implementação efetiva do uso de biomarcadores na avaliação diagnóstica de diferentes doenças possibilita o diagnóstico precoce e preciso. Os quadros mais graves apresentam-se com leucocitose associada a neutrofilia, linfopenia grave e aparecimento de trombocitopenia. Os marcadores mais utilizados na prática clínica são a proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e procalcitonina (PCT). A análise desses é essencial para o auxílio diagnóstico dos distúrbios inflamatórios suspeitos, a distinção entre doenças inflamatórias, o gerenciamento de antibioticoterapias e a predição da perspectiva de recuperação do paciente. (PEARSON, SCHMIDT, 2019)

Um aumento considerável no valor da proteína C reativa (PCR), lactato e IL-6 está diretamente ligado a uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Esta condição está relacionada com aumento de mortalidade em pacientes graves com COVID-19. A interleucina IL-6, além de provocar uma reação apoptótica nos linfócitos age no fígado e provoca a liberação do PCR (biomarcador de fase aguda), consequentemente liberando maior lactato e comprovando a ineficácia da respiração celular aeróbica nesses pacientes. A resposta exagerada da citocina mencionada pode indicar o começo de uma “tempestade de citocinas”, situação pró-inflamatória deletéria para o organismo, que pode provocar lesão endotelial importante, disfunções

pulmonares graves e pode evoluir para falência múltipla de órgãos. (CHALMERS et al, 2019; LIAO et al, 2002)

Os principais biomarcadores relacionados à coagulação e comumente dosados são: D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O aumento da inflamação pelo COVID-19 no organismo, associado à hipóxia e pneumonia grave, levam à ativação da coagulação e das vias de fibrinólise, logo em seguida cursando com um estado corporal de hipercoagulabilidade. (GARCIA-OLIVÉ et al, 2020; IBA, LEVY, 2018).

O D-dímero é um marcador inflamatório que tem grande valor para avaliação e manejo do paciente com COVID-19, já que contribui com a identificação precoce dos pacientes de alto risco, estratificação de gravidade e prediz seus desfechos, envolvendo evento trombótico. A elevação de outros produtos de degradação de fibrina (PDF), o aumento do tempo de protrombina (TP), e o alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) se associa, também, à gravidade da doença e com maior taxa de mortalidade nesses pacientes, exemplificada na coagulação intravascular disseminada. (PASSOS et al, 2020).

No Brasil, as medidas adotadas desde 2020 pelos executivos federal, estadual e municipal, tais como medidas de distanciamento, uso de máscaras, ampliação de leitos hospitalares e implantação de sistemas de vigilância, não impediram o alastramento da pandemia de forma descontrolada e não impediram o aparecimento da segunda onda numa velocidade vertiginosa.

Quando observado os gráficos da pandemia no Brasil, é possível perceber claramente que houve uma onda entre abril e maio de 2020. A primeira fase foi consequência da introdução e dispersão do vírus no país com queda no número de casos devido à implementação de medidas de isolamento, e uma certa exaustão dos grupos mais suscetíveis. Em junho, o número de casos e mortes foi caindo.

No início de março de 2021, o diretor-geral da Organização Mundial da Saúde sugeriu ao Brasil “medidas agressivas” para a contenção do avanço do novo coronavírus, enquanto se implementou a vacina à população, alegando preocupação “não apenas com o Brasil, mas também com toda a América Latina”. No Brasil, a segunda onda se manifestou a partir do aumento significativo do número de casos e de óbitos a partir de novembro de 2020, em Manaus, com conseqüente colapso do sistema de saúde, com pico de casos em março de 2021. Essa

segunda fase teve um impacto muito maior do que a primeira, com recordes diários de casos e mortes. A vertiginosa taxa de aumento de casos e óbitos na segunda onda apontou para a necessidade de medidas mais rigorosas de distanciamento social, além da expansão da vacinação contra o COVID-19.

O processo de adaptação do SARS-CoV-2 é rápido. A esse fator atribuo principalmente às altas cargas virais. Quanto mais alta a taxa de transmissão comunitária, maior a possibilidade do surgimento de mutações virais, de novas linhagens e novas variantes, como o que aconteceu com as quatro variantes de preocupação no mundo. Quanto mais alta a taxa de transmissão comunitária, maior a possibilidade do surgimento de mutações virais, de novas linhagens e novas variantes. Permitindo uma resistência e sobrevivência do vírus, e um número aumentado de casos e óbitos. (HWANG, 2020)

3. METODOLOGIA

Estudo observacional e transversal, com coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de COVID-19. Baseado em pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo entre fevereiro de 2021 a julho de 2021, em hospital particular da Rede D'Or, Santa Luiza, com diagnóstico de COVID-19. Os dados foram coletados através do sistema eletrônico de prontuário da unidade de saúde, TAZI®. Os pacientes foram identificados por seu registro institucional, porém, com o propósito de garantir o sigilo e confidencialidade quanto a identidade dos envolvidos.

Foram coletados dados complementares de informação clínicos, laboratoriais e epidemiológicos por meio de um formulário semiestruturado, de pacientes com sintomas respiratórios e teste Rt-PCR para infecção por SARS- CoV-2 positivos.

Assim, foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com limite de idade (>18 anos), com diagnóstico de COVID-19 com base no exame molecular (Rt-PCR), aspectos clínicos, laboratoriais, admitidos em UTI, com CID B 34.2, B97.2 ou Z20.9. Foram excluídos pacientes cuja causa de admissão na UTI tenha sido motivada por outras doenças, paciente com diagnóstico indeterminado, e prontuário com informações incompletas.

O questionário sem-estruturado incluiu as seguintes variáveis: sexo, idade, comorbidade, data do diagnóstico da doença, data de admissão em UTI, data da alta e motivo da alta. Exames laboratoriais e microbiológicos: pesquisa de SARS-CoV-2 por Rt-PCR; hemograma; TP; TTPa; marcadores de atividade inflamatória de fase aguda: PCR, ferritina, D-dímero, além de culturas com análise microbiológica, e presença de sepse. Necessidade de ventilação mecânica; eventos tromboembólicos associados ao COVID-19.

Ao final da coleta foram tabulados os dados por meio do software Microsoft Excel®. Aos dados aplicou-se análise do perfil clínico-demográfico, painel inflamatório, e marcadores trombóticos, agrupando variáveis de associação do perfil inflamatório, infeccioso, tromboembólico como leucograma, coagulograma, PCR, D-dímero, como evolução e desfecho desfavorável.

Todas as análises foram realizadas utilizando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (IBM SPSS, IBM Corporation, Armonk, NY, EUA, 25.0). A análise descritiva foi utilizada para cálculos de medidas descritivas (média, desvio padrão, valores mínimos e máximos, mediana, percentil 25 e 75), frequência absoluta e relativa. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição de normalidade dos dados. Para comparação das variáveis de acordo com o grupo de desfecho clínico utilizou-se teste t independente para as variáveis com distribuição normal e teste U de Mann-Whitney quando não verificada a normalidade. A comparação das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste Qui quadrado ou teste Exato de Fischer (contagem < 5). Para verificar os fatores associados ao desfecho clínico, o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC) foram calculados. Adotou-se ($P < 0,05$) como significância.

O projeto incluiu a dispensa de TCLE devidamente justificada, e aprovado pelo Comitê de Ética, número parecer 5.245.203. E aprovação pelo instituto de pesquisa da rede D'or (IDOR).

4. RESULTADOS

Participaram do estudo 200 pacientes admitidos por SARS-CoV-2 em uma unidade de terapia intensiva, com idade média de 57,7 ($\pm 15,8$ anos). As variáveis analisadas incluíram idade,

tempo de internação, comorbidades, além de dados laboratoriais com perfil inflamatório, e de coagulação. Essas informações foram agrupadas através de medidas de dispersão. Os dados gerais da amostra foram resumidos na tabela 1.

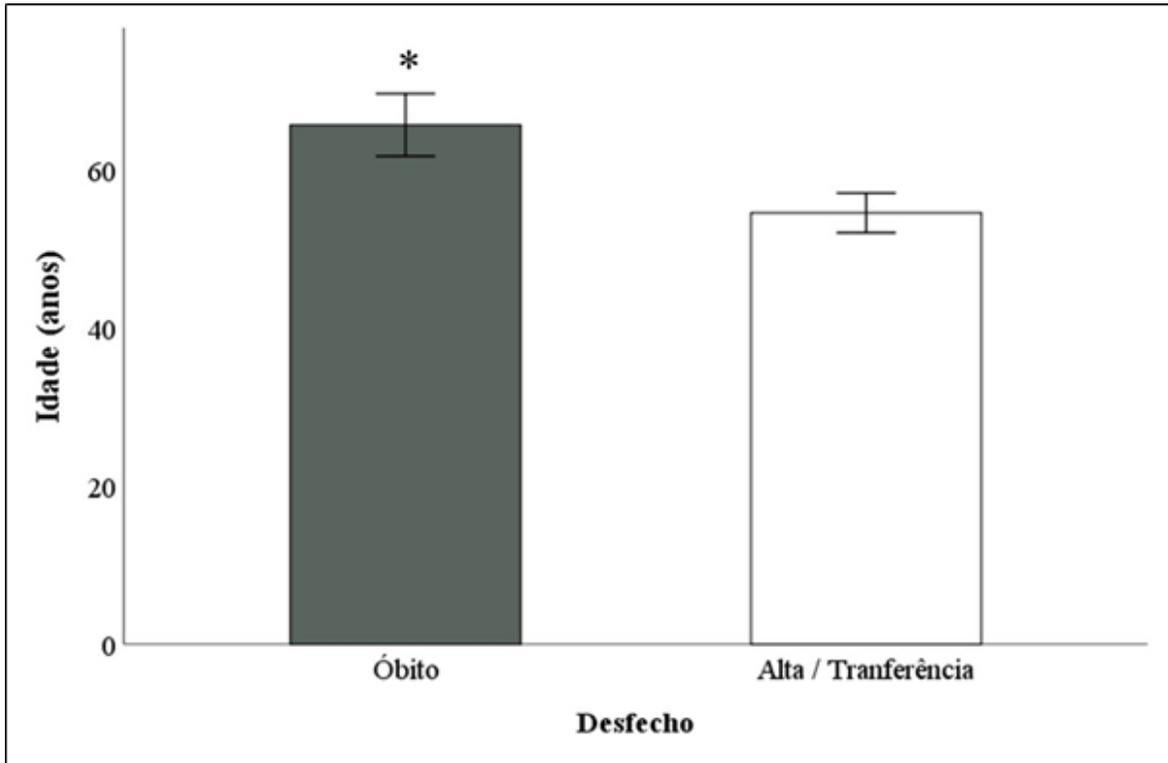
Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=200).

	Mín.	Máx.	Média ± DP	Mediana (P25-P75)
Idade (anos)	23,0	94,0	57,7 ± 15,8	58,0 (45,0 – 69,0)
Tempo Internação (dias)	1,0	218,0	15,5 ± 18,4	12,0 (8,0 – 17,0)
Comorbidades (n)	0,0	6,0	1,8 ± 1,4	2,0 (1,0 – 3,0)
Leucócitos (mm ³)	2820,0	31000,0	9688,9 ± 4783,9	8600,0 (6210,0 – 12000,0)
Linfócitos (mm ³)	220,0	3140,0	947,8 ± 468,7	850,0 (610,0 – 1130,0)
PCR (mg/L)	0,1	49,7	13,1 ± 9,1	12,0 (6,0 – 17,8)
Lactato (mmol/L)	0,7	53,4	2,4 ± 5,7	1,6 (1,2 – 2,0)
Ferritina (ng/ml)	20,0	8392,0	1628,0 ± 1520,8	1226,0 (622,0 – 2056,0)
Fibrinogênio (mg/dl)	178,0	1200,0	605,7 ± 198,3	586,0 (462,0 – 743,0)
D-dímero (ng/ml)	215,0	80523,0	2322,3 ± 7015,7	935,0 (619,0 – 1634,0)
Plaqueta (mm ³)	15000,0	3600000,0	231840,9 ± 256011,8	196000,0 (155000,0 – 267000,0)
RPL (mm ³)	23,8	5217,4	299,2 ± 393,6	231,6 (161,0 – 305,6)
TP (seg)	10,4	21,0	12,7 ± 1,4	12,5 (11,7 – 13,3)
TTPa (seg)	17,4	59,0	28,8 ± 5,3	28,2 (25,3 – 31,4)

Abreviações: PCR = proteína C reativa. RPL = razão plaquetas/linfócitos. TP = tempo de protrombina. TTPa = tromboplastina parcial ativada.

Os pacientes foram divididos de acordo com desfecho clínico, observando uma prevalência de 29,0% com pior desfecho, óbito, e 71,0% com melhora clínica e alta hospitalar, sendo 68,5% com alta definitiva e 2,5% transferidos. Aqueles que evoluíram para óbito apresentaram idade significativamente maior em relação àqueles com alta ($65,5 \pm 15,0$ vs $54,4 \pm 14,9$) respectivamente, conforme Figura 1.

Figura 1 - Comparação da Idade de acordo com desfecho clínico (n=200).



Notas: as barras representam média e desvio padrão. * ($p < 0,05$). p – valor obtido por teste t independente.

Os pacientes com pior desfecho clínico apresentaram maior tempo de internação ($p = 0,022$), com média de 13 dias, maior número de comorbidades ($p = 0,002$), nas quais foram categorizadas por número de eventos, sendo a presença de 2 comorbidades ou mais significativamente estatística. Outra variável relacionada à mortalidade é o tempo de tromboplastina parcial ativado TTPa ($p = 0,027$) em relação àqueles que apresentaram melhora clínica e alta. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os marcadores de atividade inflamatória, ferritina, lactato, d-dímero, plaquetas, fibrinogênio e o tempo de protrombina ($p > 0,05$), conforme tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas e marcadores de atividade inflamatória de acordo com o desfecho clínico dos pacientes (n=200).

	Desfecho		P-valor
	Óbito (n=58)	Alta (n=142)	
Tempo Internação (dias)	13,0 (10,0 – 18,0)	10,0 (8,0 – 17,0)	0,022
Comorbidades (n)	2,0 (1,0 – 3,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,002
Leucócitos (mm ³)	7600,0 (5990,0 – 10850,0)	8860,0 (6290,0 – 12560,0)	0,268
Linfócitos (mm ³)	750,0 (610,0 – 1070,0)	880,0 (620,0 – 1140,0)	0,363
PCR (mg/L)	11,4 (5,9 – 14,9)	12,0 (6,8 – 18,0)	0,579
Lactato (mmol/L)	1,5 (1,2 – 1,9)	1,6 (1,2 – 2,0)	0,870
Ferritina (ng/ml)	1422,5 (580,0 – 2165,0)	1105,5 (644,0 – 2049,0)	0,439
Fibrinogênio (mg/dl)	553,0 (391,0 – 696,0)	616,0 (484,0 – 745,0)	0,051
D-dímero (ng/ml)	1015,0 (708,0 – 1824,0)	880,0 (582,0 – 1504,0)	0,052
Plaqueta (mm ³)	188000,0 (147000,0 – 237000,0)	198000,0 (158000,0 – 268000,0)	0,147
RPL (mm ³)	211,3 (145,0 – 335,3)	239,0 (170,8 – 303,4)	0,337
TP (seg)	12,7 (11,5 – 13,4)	12,4 (11,7 – 13,3)	0,752
TTPa (seg)	29,8 (26,5 – 32,6)	28,0 (25,2 – 30,4)	0,027

Notas: os dados são apresentados em mediana e percentis (25-75). p - valor obtido por teste U da Mann-Whitney. * (p < 0,05).

Abreviações: PCR = proteína C reativa. RPL = razão plaquetas/linfócitos. TP = tempo de protrombina. TTPa = tromboplastina parcial ativada.

A maior parte dos pacientes eram adultos entre 23 e 59 anos (52,3%), não necessitaram de ventilação mecânica (56,5%), tinham 2 ou mais comorbidades (50,5%), com sepse (56,6%), foram submetidos a testes de culturas (81,5%), não apresentaram infecção secundárias/coinfecção (56,4%) e não apresentaram eventos tromboembólicos (80,2%).

Entre os pacientes, a idade avançada (47,4%, p <0,001), necessidade de ventilação mecânica (53,5%, p <0,001), presença de 2 ou mais comorbidades (50,5%, p <0,001), sepse (56,6%, p <0,001), e ter realizado culturas (81,5%; p = 0,001) estiveram significativamente associados razão de chance de óbito. Presença de infecção secundária/coinfecções e eventos tromboembólicos não apresentaram associações estatisticamente significativas com aumento ou diminuição das chances de óbito (p > 0,05) conforme apresentado (Tabela 3).

Tabela 3 - Prevalências e associações das características clínicas e de internação de acordo com o desfecho clínico dos pacientes (n=200).

		Total	Desfecho		P-valor	OR	IC (OR)95%
			Óbito	Alta			
			n (%)	n (%)			
Faixa etária	Idosos	95 (47,7)	42 (72,4)	53 (37,6)	<0,001* ^a	4,358	(2,232 - 8,510)
	Adultos	104 (52,3)	16 (27,6)	88 (62,4)			
Ventilação Mecânica	Sim	87 (43,5)	53 (91,4)	34 (23,9)	<0,001* ^a	33,671	(12,453 - 91,038)
	Não	113 (56,5)	5 (8,6)	108 (76,1)			
Comorbidades	> 2 comorbidades	101 (50,5)	41 (70,7)	60 (42,3)	<0,001* ^a	3,296	(1,710 - 6,353)
	Nenhuma ou 1	99 (49,5)	17 (29,3)	82 (57,7)			
Sepse	Sim	111 (56,6)	42 (76,4)	69 (48,9)	<0,001* ^a	3,371	(1,667 - 6,818)
	Não	85 (43,4)	13 (23,6)	72 (51,1)			
Culturas	Sim	163 (81,5)	55 (94,8)	108 (76,1)	<0,001* ^a	5,772	(1,697 - 19,634)
	Não	37 (18,5)	3 (5,2)	34 (23,9)			
Infecções secundárias	Sim	71 (43,6)	25 (45,5)	46 (42,6)	0,728 ^b	1,123	(0,584 - 2,159)
	Não	92 (56,4)	30 (54,5)	62 (57,4)			
Evento Tromboembólico	Sim	39 (19,8)	10 (17,5)	29 (20,7)	0,613 ^b	0,814	(0,368 - 1,804)
	Não	158 (80,2)	47 (82,5)	111 (79,3)			

Notas: os dados são apresentados em frequências absolutas e relativas, razão de chances (OR) e intervalo de confiança (IC).

^a p-valor obtido por teste Qui-quadrado. ^b p-valor obtido por teste exato de Fischer * (p < 0,05)

As comorbidades foram categorizadas incluindo patologias agudas e crônicas. A tabela 4 reúne o número de casos, o percentual de comorbidade observado, assim como o percentual de respostas múltiplas. HAS foi a comorbidade mais presente (48,1%), seguida de DM (27,1%). Considerando a variável de pior desfecho (óbito), foi significativamente estatística a presença de diabetes mellitus (p < 0,036) e Doenças Renais (p < 0,002), essas estiveram à maior razão de chance de óbito.

Tabela 4 - Presença e associação das comorbidades com o desfecho clínico dos pacientes (n=200).

		Desfecho		P-valor	OR	IC (OR)95%
		Óbito	Alta			
N (%)	%** de casos	n (%)	n (%)			

Nenhuma	34 (10,0)	18,8%	7 (12,1)	27 (19,0)	0,235 ^a	0,585	(0,239 - 1,430)
HAS	87 (25,7)	48,1%	30 (51,7)	57 (40,1)	0,134 ^a	1,598	(0,864 - 2,954)
DM	49 (14,5)	27,1%	20 (34,5)	29 (20,4)	0,036* ^a	2,051	(1,041 - 4,040)
Obesidade	23 (6,8)	12,7%	6 (10,3)	17 (12,0)	0,743 ^a	0,848	(0,317 - 2,273)
Dislipidemia	19 (5,6)	10,5%	6 (10,3)	13 (9,2)	0,795 ^a	1,145	(0,413 - 3,174)
DCV	25 (7,4)	13,8%	11 (19,0)	14 (9,9)	0,077 ^a	2,14	(0,908 - 5,044)
Doença renal	16 (4,7)	8,8%	10 (17,2)	6 (4,2)	0,002* ^a	4,722	(1,629 - 13,688)
Doença osteomuscular	8 (2,4)	4,4%	4 (6,9)	4 (2,8)	0,233 ^a	2,556	(0,617 - 10,585)
Doença Respiratória	29 (8,6)	16,0%	8 (13,8)	21 (14,8)	0,856 ^a	0,922	(0,383 - 2,219)
Câncer	5 (1,5)	2,8%	2 (3,4)	3 (2,1)	0,629 ^a	1,655	(0,269 - 10,171)
Hipotireoidismo	27 (8,0)	14,9%	11 (19,0)	16 (11,3)	0,148 ^a	1,843	(0,798 - 4,259)
Depressão	5 (1,5)	2,8%	1 (1,7)	4 (2,8)	0,653 ^a	0,605	(0,066 - 5,534)
Outros	12 (3,5)	6,6%	3 (5,2)	9 (6,3)	0,753 ^a	0,806	(0,210 - 3,090)

Notas: os dados são apresentados em frequências absolutas e relativas, razão de chances (OR) e intervalo de confiança (IC). ** Frequência de casos. ^a p-valor obtido por teste Qui-quadrado. ^b p-valor obtido por teste exato de Fischer. * (p < 0,05).
 Abreviações: HAS= hipertensão arterial sistêmica. DM = diabetes mellitus. DCV = doenças cardiovasculares.

As culturas foram analisadas por meio do número de eventos durante a internação, 81,5% dos pacientes realizaram algum exame de cultura microbiana. A descrição dos exames realizados e suas prevalências, assim como a quantidade de vezes nas quais os pacientes foram submetidos ao exame estão presentes na tabela 5. A maior parte dos pacientes realizaram hemocultura (30,4%), seguido pela urocultura (24,4%). Durante a internação alguns pacientes foram submetidos a mais de uma análise microbiológica.

Tabela 5 - Distribuição dos exames de cultura realizados nos pacientes (n=163).

	N (%)	%**	Média ± DP (Mín. – Máx.)
Hemocultura	147 (30,4)	90,2%	2,3 ± 1,7 (1,0 – 11,0)
Urocultura	118 (24,4)	72,4%	1,7 ± 1,0 (1,0 – 6,0)

Lavado brônquico	55 (11,4)	33,7%	2,1 ± 1,3 (1,0 – 6,0)
Swab retal	44 (9,1)	27,0%	1,3 ± 0,5 (1,0 – 3,0)
Swab nasal	38 (7,9)	23,3%	1,1 ± 0,3 (1,0 – 2,0)
Secreção traqueal	53 (11,0)	32,5%	1,4 ± 0,6 (1,0 – 3,0)
Outros	28 (5,8)	17,2%	1,9 ± 1,3 (1,0 – 6,0)

Notas: os dados são apresentados em frequências absolutas e relativas, média ± desvio padrão (valores mínimo e máximos)

** Frequência de casos

Os pacientes apresentaram, durante a internação, infecção secundária e ou coinfeção, verificada por meio de exames de culturas. Assim, na tabela 6 estão presentes os números de casos, o percentual de cada infecção associada, sendo distribuídas com o percentual de respostas múltiplas. A maior parte dos pacientes apresentou resultados negativos para o teste, sem presença de infecção secundária/coinfeção (39,8%). A presença de *Candida albicans* foi a mais expressiva na amostra (11,7%), presente em 16,7% dos pacientes, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (11,3%), presente em 16,0% dos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência de infecção bacteriana, viral ou fúngica verificadas nos pacientes (n=163).

	N	%	%** de casos
Negativo	92	39,8%	56,8%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	3,0%	4,3%
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	1,3%	1,9%
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0,9%	1,2%
<i>Candida tropicalis</i>	4	1,7%	2,5%
<i>Candida glabrata</i>	5	2,2%	3,1%
<i>Candida albicans</i>	27	11,7%	16,7%
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0,4%	0,6%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,4%	0,6%
<i>Escherichia coli</i>	6	2,6%	3,7%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1,7%	2,5%
<i>Elizabethkingia meningocoseptia</i>	1	0,4%	0,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26	11,3%	16,0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,3%	1,9%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,4%	0,6%
<i>Lactococcus lactis</i>	1	0,4%	0,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	3,9%	5,6%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	2,2%	3,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	1,7%	2,5%
<i>Staphylococcus hominis</i>	14	6,1%	8,6%

<i>Staphylococcus epidermitis</i>	8	3,5%	4,9%
<i>Staphylococcus capitis</i>	5	2,2%	3,1%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,9%	1,2%
Total	231	100,0%	142,6%

Notas: os dados são apresentados em frequências absolutas e relativas. ** Frequência de casos

Eventos tromboembólicos esteve presente em 19,5% dos pacientes (n=39). Na tabela 7 estão presentes os números de casos, o percentual por evento, assim como o percentual de respostas múltiplas. Tromboembolismo pulmonar (TEP) foi o evento mais frequente (44,7%), presente em 53,8% dos pacientes. Não foram observadas associações significativas dos eventos tromboembólicos com o desfecho clínico.

Tabela 7 - Presença e associação dos eventos tromboembólicos de acordo com desfecho clínico dos pacientes (n=39).

			Desfecho		P-valor	OR	IC(OR)95%
			Óbito	Alta			
	N (%)	%** de casos	n (%)	n (%)			
Parto prematuro	1 (2,1)	2,6%	0 (0)	1 (3,4)	0,552	1,357	(1,122 - 1,641)
IAM	5 (10,6)	12,8%	2 (20,0)	3 (10,3)	0,587	2,167	(0,306 - 15,333)
TVP	11 (23,4)	28,2%	1 (10,0)	10 (34,5)	0,228	0,211	(0,023 - 1,912)
TEP	21 (44,7)	53,8%	5 (50,0)	16 (55,2)	0,777	0,813	(0,193 - 3,428)
AVC	9 (19,1)	23,1%	3 (30,0)	6 (20,7)	0,669	1,643	(0,324 - 8,333)

Notas: os valores são apresentados em frequências absolutas e relativas, razão de chances (OR) e intervalo de confiança (IC). ** Frequência de casos. p-valor obtido por teste exato de Fischer. Abreviações: IAM = infarto agudo do miocárdio TVP = trombose venosa profunda. TEP = tromboembolismo pulmonar. AVC = acidente vascular cerebral.

Na comparação das características clínicas dos pacientes de acordo com a presença de eventos tromboembólicos, maior tempo de internação (p = 0,018) e maior valor do Dímero D (p < 0,001) foram variáveis que apresentaram relação positiva de efeito. Essas informações foram reunidas na tabela 8.

Tabela 8 - Características clínicas de acordo com a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes (n=200).

	Evento Tromboembólico		P-valor
	Sim (n=39)	Não (n=158)	
Idade (anos)	58,0 ± 14,1	57,4 ± 16,1	0,821 ^o
Tempo Internação (dias)	15,0 (9,0 – 23,0)	11,0 (8,0 – 17,0)	0,018 ^{*o}
Número de comorbidades	1,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,757 ^o
Leucócitos (mm ³)	10110,0 (7270,0 – 14260,0)	8155,0 (6130,0 – 11050,0)	0,050 ^o
Linfócitos (mm ³)	920,0 (660,0 – 1150,0)	810,0 (610,0 – 1090,0)	0,396 ^o
PCR (mg/L)	13,4 (6,7 – 22,2)	11,6 (5,4 – 15,7)	0,135 ^o
Lactato (mmol/L)	1,4 (1,2 – 1,8)	1,6 (1,2 – 2,0)	0,471 ^o
Ferritina (ng/ml)	1333,0 (401,0 – 2176,0)	1182,0 (638,0 – 2000,0)	0,843 ^o
Fibrinogenio (mg/dl)	635,0 (492,0 – 745,0)	579,0 (454,0 – 730,0)	0,258 ^o
D-dímero (ng/ml)	1405,0 (880,0 – 2265,0)	879,5 (579,5 – 1436,0)	<0,001 ^{*o}
Plaqueta (mm ³)	198000,0 (174000,0 – 287000,0)	192500,0 (152000,0 – 267000,0)	0,119 ^o
RPL (mm ³)	226,5 (172,0 – 303,4)	233,7 (160,7 – 317,5)	0,661 ^o
TP (seg)	12,4 (11,6 – 13,2)	12,5 (11,7 – 13,4)	0,462 ^o
TTPa (seg)	28,4 (25,5 – 30,7)	28,2 (25,3 – 31,4)	0,698 ^o

Notas: os dados são apresentados em média e desvio padrão ou mediana e percentil 25-75. ^o p-valor obtido por teste t independente. ^o p-valor obtido por teste U de Mann-Whitney. * (p < 0,05)

Abreviações: PCR = proteína C reativa. RPL = razão plaquetas/linfócitos. TP = tempo de protrombina. TTPa = tromboplastina parcial ativada.

5. DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos, houve uma mortalidade elevada dos pacientes admitidos em UTI por SARS-CoV-2 (29%), principalmente relacionado à comorbidades, idade avançada, ventilação mecânica, sepse e tempo de internação. Esses dados, têm sido observados em outros estudos, incluindo metanálises. Um estudo realizou uma análise retrospectiva de 254.288 pacientes hospitalizados no Brasil no início da pandemia, dos quais 79.687 (31,3%) foram admitidos em UTI. Como resultado, chegou-se a uma taxa de mortalidade de 59% em pacientes em cuidados intensivos. (RANZANI et al, 2021; SUBRAMANIAM et al, 2022; KOWSAR et al, 2023, CHANG et al, 2021).

Não foi observado uma relação tão evidente entre marcadores inflamatórios, e de coagulação com óbito. No entanto, só foram considerados dois desfechos, óbito ou alta. A relação desses marcadores com a gravidade não foi analisada. Porém, alguns estudos já determinaram uma associação entre gravidade e alterações de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, PCR, fibrinogênio, D-dímero, plaquetas e tempo de protrombina (MALIK et al, 2021; VARIKASUVU, 2021; HENRY et al, 2020).

5.1 Biomarcadores

Os biomarcadores laboratoriais possuem custos mais baixos, resultados mais rápidos e fáceis de obter. Por esse motivo, eles têm sido o método preferido para monitorar, prever resultados e prognóstico de doenças. Compreender a variação e o perfil de biomarcadores específicos em função de diferentes desfechos de COVID-19 ajuda no desenvolvimento de uma abordagem de risco eficiente para o atendimento de pacientes com esta doença. O aumento destes biomarcadores pode ser não só relacionado com a atividade viral, mas também com a toxicidade induzida por medicamentos (corticoides, antivirais e antibióticos) e por uma inflamação imunomediada (ALI, 2020; MALIK et al, 2021; ARONSON, FERNER, 2017).

Um número significativo de pacientes em unidades de terapia intensiva com COVID-19 desenvolverá uma forma atípica da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com volume de gás pulmonar preservado levando a crer que a hipóxia devido a processos fisiológicos diferentes da disfunção alveolar pode estar presente e desempenhando um papel desfavorável no prognóstico da doença. Taneri *et al* (2020) avaliou a dosagem de biomarcadores metabólicos do ferro e correlacionou com pacientes graves em UTI por coronavírus, e foi demonstrado que nesses pacientes, além da redução da hemoglobina, e ferritina estava elevada, sinalizando uma resposta inflamatória exacerbada. (LANG et al, 2020; GATTINONI et al, 2020).

Outros marcadores hematológicos que demonstram uma alta sensibilidade quando em pacientes graves com COVID-19, são: leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Uma metanálise feita a partir de 21 estudos e 3.377 indivíduos comparou os grupos de pacientes sobreviventes versus não sobreviventes e os grupos de pacientes graves versus não graves

correlacionando a vários biomarcadores. Como resultado, os pacientes graves e não sobreviventes apresentaram uma elevação expressiva de leucócitos e neutrófilos, em contraste com linfócitos e plaquetas, que estavam diminuídos. A queda de linfócitos (principalmente CD4 e CD8) e a leucocitose às custas de neutrófilos, indicando gravidade, sugere que a progressão da doença está diretamente ligada com a capacidade do corpo de renovar linfócitos para combater de forma efetiva a doença. (HE et al, 2005; HENRY et al, 2020).

Um aumento considerável no valor da proteína C reativa (PCR), lactato e IL-6 está diretamente ligado a uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Esta condição está relacionada com aumento de mortalidade em pacientes graves com COVID-19. Malik *et al* (2021) analisou 32 estudos e um total de 10.491 pacientes e concluiu que um valor de PCR > 10 mg por litro pode indicar até cerca de 4 vezes mais chances de um desfecho ruim em indivíduos graves em razão do COVID-19. Nesta mesma análise, níveis bem altos de lactato e IL-6 também demonstraram um prognóstico mais reservado em pacientes graves.

Estudos compararam pacientes graves e não graves e sua relação com os marcadores de coagulação. Malik et al (2021). constatou que o valor elevado do D-dímero (> 0,5 mg/L) está associado a até 3 vezes mais risco de o paciente ter um desfecho insatisfatório. Segundo Varikasuvu (2021) o fibrinogênio se mantém em níveis elevados em pacientes graves com COVID-19 e, podem ficar ainda maiores em pacientes diabéticos, caracterizando maior piora do quadro de disfunção de coagulação. Em relação ao TP e TTPA, existe evidência de níveis elevados e podem indicar precocemente um quadro associado a tempestade de citocinas e consequente falência de múltiplos órgãos. (HENRY et al, 2020; NGUYEN , 2022).

5.2 Ventilação mecânica

O suporte ventilatório realizado pela ventilação mecânica (VM) se dá por meio de dispositivos que, alternadamente, insuflam as vias respiratórias com volumes ou pressão de ar variadas. A VM tem importância para pacientes graves com COVID-19, pois a indicação, e o uso correto (com baixo volume corrente) e a sedação adequada (no menor nível possível para sedar

o paciente) serão imprescindíveis para um melhor prognóstico e tratamento do quadro grave desses pacientes (NASSAR et al, 2019; MIDEGA et al, 2020).

Foi publicado no começo de 2021, na The Lancet, uma análise retrospectiva com 250.000 pacientes internados em hospitais no Brasil em 2020 com COVID-19. Neste estudo, a mortalidade de pacientes que estavam em UTI e foram submetidos a VM chegou a 80%. Se paciente idoso (>60 anos) ou com comorbidade, a taxa de mortalidade ao utilizar a VM poderia chegar a cerca de 87%. Neste estudo, esse número chegou a 60%, demonstrando ser uma mortalidade também elevada. (RANZANI et al, 2021)

5.3 Comorbidades

Estudos têm demonstrado que várias condições pré-existentes também foram associadas ao aumento do risco de mortalidade. Por exemplo, o centro chinês de controle e prevenção de doenças relatou doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias e cânceres associados ao aumento do risco de morte. Uma pesquisa do Reino Unido descrevendo 16.749 pacientes hospitalizados com COVID-19 mostrou maior risco de morte para pacientes com doença cardíaca, pulmonar e renal, bem como malignidade, demência e obesidade. Riscos crescentes foram observados com o aumento da obesidade (IMC >40) e a maioria das comorbidades foi associada a maior risco de morte, incluindo diabetes e asma grave. Histórico de diálise ou insuficiência renal terminal foi associado ao aumento do risco quando adicionado em uma análise secundária. (WILLIAMSON, 2020; CHEN, 2022)

Nesse estudo, a prevalência de comorbidade entre a população foi a hipertensão, seguida por diabetes e doenças respiratórias. No entanto, a hipertensão apesar de prevalente, esteve relacionada a casos leves. Houve forte relação entre casos de diabetes mellitus (27,1% $p < 0,036$) e doenças renais (8,8% $p < 0,002$) com aumento de mortalidade. Os resultados encontrados nesse estudo estão de acordo com os achados de revisões anteriores das quais, pacientes com COVID-19 têm uma prevalência altamente estimada de hipertensão, diabetes. (CHEN, 2022)

Comorbidades e complicações em pacientes internados com COVID-19 foram positivamente associadas ao aumento do risco em casos graves e críticos, admissão na UTI,

exacerbação e morte durante o isolamento e hospitalização. A prevalência agrupada de comorbidades e complicações associadas à COVID-19 aumentou com o avanço da gravidade e foi a mais alta em pacientes críticos. A identificação imediata de comorbidades e complicações em pacientes internados com COVID-19 pode melhorar a prevenção da progressão da doença e da morte e melhorar a precisão das previsões de risco. (LLAURADÓ, 2022; BEPOUKA, 2022)

5.4 Coinfecção/infecção secundária

Paciente com detecção infecção associada ao COVID-19 pode ser classificada coinfeções bacterianas (identificadas dentro de ≤ 48 h de apresentação) e infecções secundárias (>48 h após a apresentação) tanto em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com COVID-19. Contudo, os dados obtidos nesse estudo foram agrupados, e não houve diferenciação temporal entre outras infecções e COVID-19. (LANGFORD, 2023)

Os resultados, revelaram que alguns pacientes apresentaram mais de uma infecção confirmada por meio de exames de culturas. A maior parte dos pacientes apresentou resultados negativos para os testes, ou aqueles sem presença de infecção secundária ou coinfeção (39,8%). A presença de *Candida albicans* foi a mais expressiva na amostra (11,7%), presente em 16,7% dos pacientes, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (11,3%), presente em 16,0% dos pacientes.

Relatórios publicados sugerem que a prevalência de infecção secundária entre pacientes com COVID-19 é geralmente baixa, mas o uso de antibióticos é alto (50–75%). Evidências emergentes sugerem que os aumentos nas internações hospitalares relacionadas à COVID-19 estão associados ao número de infecções resistentes a antibióticos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Enterococcus* resistente à vancomicina. (LANGFORD, 2023)

Quando se discute infecção secundária em paciente com COVID-19, as infecções de corrente sanguínea estão entre as principais, e relacionadas à assistência à saúde. Os pacientes graves, são responsáveis por quadros clínicos muito preocupantes, pois são responsáveis por um aumento da morbidade, da mortalidade, e do tempo de internação, além de estar associado a aumentos dos custos relacionados à assistência, e afetar negativamente a segurança do paciente e a qualidade dos serviços de saúde. Em relação aos agentes causadores, os cocos Gram-positivos

são considerados os principais, destacando-se os *Staphylococcus aureus*, os *Staphylococcus* coagulase-negativos e os enterococos. Entre as infecções por microrganismos gram-negativos as espécies mais relevantes são *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, essas são menos frequentes, porém apresentam maior mortalidade quando comparadas aos cocos Gram-positivos, esses dados estão de acordo com os encontrados nesse estudo. (FERNANDES, 2018; LANGFORD, 2023)

Em pacientes admitidos na UTI, o risco de infecções secundárias bacterianas é alto e, portanto, uma avaliação cuidadosa de risco-benefício orientado pelos sinais clínicos, fatores do paciente e epidemiologia local é aconselhada antes do início dos antibióticos. Pacientes em unidade de terapia intensiva são mais propensos a exigir intervenções invasivas (por exemplo, ventilação mecânica, acesso intravascular) do que outros pacientes hospitalizados, predispondo-os a infecção nosocomial e tratamento antibiótico. (LANGFORD, 2023)

5.5 Eventos trombóticos

A resposta trombótica associada a resposta inflamatória é uma reação simultânea ao SARS-CoV-2. Pacientes graves com COVID-19 demonstram aumento da trombose e atividades de coagulação. Os resultados da autópsia observaram trombos fibrinosos vasculares frequentes nos pulmões e outros órgãos de pacientes críticos com COVID-19. Portanto, parece que a trombose, seja macro ou microvascular, é o resultado da resposta inflamatória grave induzida por SARS-CoV-2 com sua subsequente disfunção endotelial e ambiente pró-coagulante. (QUIN, 2023)

Exames laboratoriais de casos graves de COVID-19 mostram aumento do dímero D, tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e fator VIII. Esses fatores contribuem para a formação de embolia pulmonar e trombose venosa profunda, dois dos eventos trombóticos mais frequentemente observados em pacientes graves com COVID-19. Além disso, a resposta trombótica pode exacerbar a gravidade da COVID naqueles com comorbidades como insuficiência cardíaca, hipertensão e transtorno obstrutivo pulmonar crônico. (NGUYEN, 2022)

Um dos primeiros e mais comuns achados laboratoriais observados em pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização foi a elevação acentuada do D-dímero. Um D-dímero alto é inespecífico e muitas vezes associado a várias condições de saúde, no entanto, no cenário da infecção por COVID-19, têm sido consistentemente relatadas como um marcador prognóstico ruim que está associado a curso crítico e maior mortalidade. Esses achados foram observados na análise estatística deste estudo, no qual o valor D-dímero variou entre (1405,0 – 879,5; $p < 0,001$), com os valores maiores em pacientes com COVID-19 grave do que naqueles com formas mais leves e, portanto, a medição do D-dímero pode estar associada à evolução em direção a um quadro clínico desfavorável. (AL-ANI, 2020)

Contudo, tal qual outros estudos relataram há alteração acentuada na hemostasia com D-dímeros marcadamente elevados, no aumento nos produtos de degradação da fibrina, em pacientes graves. No entanto, um grau modesto de trombocitopenia e altos níveis de fibrinogênio foram observados com a doença avançada da COVID-19. A frequência de TEP foi significativamente maior em pacientes graves admitidos na UTI. No presente estudo, foi identificado uma frequência geral de 53,8% de TEP, TVP 25,6% , e AVC 23,1% dos casos. 19,8% dos pacientes apresentaram eventos tromboembólicos (n=39). Os pacientes poderiam apresentar mais de um tipo de evento tromboembólico. (AL-ANI, 2020)

A resposta inflamatória é significativa e esmagadora em pacientes com infecção grave por COVID-19 e pode explicar a alta frequência de TEP, particularmente em pacientes internados na UTI. No entanto, não está claro se a COVID-19 é mais propensa a causar trombose venosa ou arterial do que outras condições. Foi relatado anteriormente que pacientes com sepse grave (não-COVID-19) ou choque séptico têm uma incidência muito alta de TEP, apesar do uso de trombotoprofilaxia recomendada. Inferências sobre o risco de TEP em pacientes com COVID-19 precisam ser interpretadas neste contexto, tendo em mente que a sepse grave causa um quadro semelhante com taxas mais altas de TEP, embora algumas evidências sugiram que, de fato, a COVID-19 tem um risco trombótico maior em comparação com os pacientes admitidos na UTI (AL-ANI, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, pacientes com COVID-19, internados em unidade de terapia intensiva, com idade acima de 60 anos, tempo de internação, comorbidades (> 2 ou mais), uso de ventilação mecânica, culturas com resultados positivos e tempo parcial de tromboplastina ativado tiveram relação direta com aumento do risco de óbito. Dentre as comorbidades, diabetes mellitus e doenças renais foram as de maior influência nos desfechos negativos. Neste estudo, marcadores inflamatórios, lactato, D-dímero, plaquetas, fibrinogênio, tempo de protrombina e eventos tromboembólicos não apresentaram relevância estatística com a mortalidade, mas podem ter relação indireta, por estarem associados a pacientes de maior gravidade.

Os resultados estatísticos obtidos podem ajudar a prever gravidade, mortalidade e a determinar efetivamente os protocolos preventivos e tratamentos necessários. Portanto, o prognóstico precoce e o cuidado para paciente com chance de mortalidade elevada são importantes para limitar a progressão da doença e a morte. Em geral, preditores inflamatórios, fatores de risco e possíveis complicações por COVID-19 precisam de uma investigação mais aprofundada. Compreender a relevância de cada fator de risco para a progressão da doença e mortalidade pode ajudar a reconhecer subpopulações em risco e avaliar a qualidade dos cuidados de saúde.

REFERÊNCIAS

AL-ANI, FATIMAH et al. "Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review." *Thrombosis research* vol. 192 (2020): 152-160. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039

ALI, Nurshad. Relationship between COVID-19 infection and liver injury: a review of recent data. *Frontiers in medicine*, v. 7, p. 458, 2020.

ARONSON, Jeffrey K.; FERNER, Robin E. Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*, v. 76, n. 1, p. 9.23. 1-9.23. 17, 2017

BEPOUKA, BEN et al. "Risk factors for mortality in COVID-19 patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis." *PloS one* vol. 17,10 e0276008. 17 Oct. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0276008

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19.2020 [s.l: s.n.].

CHALMERS, Sarah et al. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World journal of critical care medicine*, v. 8, n. 5, p. 59, 2019.

CHANG, Raymond et al. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 16, n. 2, p. e0246318, 2021.

CHEN, ZHE et al. "Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis." *Frontiers in public health* vol. 10 923485. 16 Aug. 2022, doi:10.3389/fpubh.2022.923485

DORJEE K, KIM H, BONOMO E, DOLMA R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020 Dec 7;15(12):e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191.

FERNANDES, D. D.; ROCHA RAMOS, L.; VASCONCELOS OLIVEIRA, M.; SOUZA, C. L. Hemocultura em Unidade de Terapia Intensiva: prevalência, perfil de solicitações e susceptibilidade microbiana em um hospital do Sudoeste da Bahia. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 85–94, 2019.

GARCIA-OLIVÉ, Ignasi et al. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory medicine*, v. 169, p. 106023, 2020.

GATTINONI, Luciano et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 201, n. 10, p. 1299-1300, 2020.

HE, Zhongping et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International journal of infectious diseases*, v. 9, n. 6, p. 323-330, 2005.

HENRY, Brandon Michael et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.

HENRY, Brandon Michael. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 4, p. e24, 2020.

HUANG, Chaolin et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet (London, England)* vol. 395,10223 (2020): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

IBA, T.; LEVY, J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 16, n. 2, p. 231-241, 2018.

KOWSAR, Rasoul et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta-and network analysis. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 2138, 2023.

LANG, Min et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 12, p. 1365-1366, 2020.

LANGFORD, BRADLEY J et al. "Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet. Microbe* vol. 4,3 (2023): e179-e191. doi:10.1016/S2666-5247(22)00355-X

LIAO, Yuan-Chun et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF- α and results in cell apoptosis through TNF- α . *The Journal of Immunology*, v. 169, n. 8, p. 4288-4297, 2002.

LLAURADÓ, GEMMA et al. "The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19)." *Cardiovascular diabetology* vol. 21,1 216. 19 Oct. 2022, doi:10.1186/s12933-022-01657-8

MALEKNIA, SAMANEH et al. "Identifying novel host-based diagnostic biomarker panels for COVID-19: a whole-blood/nasopharyngeal transcriptome meta-analysis." *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* vol. 28,1 86. 3 Aug. 2022, doi:10.1186/s10020-022-00513-5

MALIK, Preeti et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, v. 26, n. 3, p. 107-108, 2021.

MASCARELLO, Keila Cristina et al. COVID-19 hospitalization and death and relationship with social determinants of health and morbidities in Espírito Santo State, Brazil: a cross-sectional study. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.

MIDEGA, Thais Dias et al. Organizational factors associated with adherence to low tidal volume ventilation: a secondary analysis of the CHECKLIST-ICU database. *Annals of intensive care*, v. 10, p. 1-10, 2020.

NASSAR, Antonio Paulo et al. Organizational factors associated with target sedation on the first 48 h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database. *Critical Care*, v. 23, n. 1, p. 1-8, 2019.

NGUYEN, DAYNA et al. "Tissue factor links inflammation, thrombosis, and senescence in COVID-19." *Scientific reports* vol. 12,1 19842. 18 Nov. 2022, doi:10.1038/s41598-022-23950-y

PASSOS, HD et al. Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar – Comportamento Pró – Trombótico da COVID 19. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 115, n. 1, p. 142-145, jul. 2020.

PEARSON, L. N.; SCHMIDT, R. L. Adoption of Evidence-Based Medicine in Clinical Laboratory Science: A Survey of the Prevalence of Systematic and Narrative Reviews. *Laboratory medicine*, v. 50, n. 3, p. 223–228, 16 jul. 2019.

QIN, RUNDONG et al. "Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 64,1 (2023): 33-65. doi:10.1007/s12016-021-08908-8

RANZANI, Otavio T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, n. 4, p. 407-418, 2021.

SUBRAMANIAM, Ashwin et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Journal*, v. 52, n. 5, p. 724-739, 2022.

TANERI, Petek Eylül et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, v. 35, p. 763-773, 2020.

VARDAVAS, CONSTANTINE I et al. "Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe." *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* vol. 31,166 220098. 2 Nov. 2022, doi:10.1183/16000617.0098-2022

VARIKASUVU, Seshadri Reddy; VARSHNEY, Saurabh; DUTT, Naveen. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 51, p. 941-946, 2021.

WILLIAMSON, ELIZABETH J et al. "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY." *Nature* vol. 584,7821 (2020): 430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4

WILLIAMSON, ELIZABETH J et al. "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY." *Nature* vol. 584,7821 (2020): 430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization, 2020.